

Prematüre Retinopatisi Olgularında Oküler ve Serebral Kan Akım Analizi

Ocular and Cerebral Blood Flow Analysis in Cases with Retinopathy of Prematurity

Murat GÜNAY¹, Gökhan ÇELİK², Abdülhamit TÜTEN³

ÖZ

Amaç: Prematüre retinopatisi (ROP) ve plus gelişen bebekler ile ROP ve plus mevcut olmayan prematüre bebeklerin oküler ve serebral kan akım değerlerini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya toplamda 33 olgu dahil edildi. Grup 1'de Zon 2 evre 3 ROP ve plus mevcut olan 23 olgu, Grup 2'de ise ROP ve/veya plus bulgusu olmayan 10 olgu mevcut idi. Ölçümlerde Oftalmik arter (OA) ve median serebral arter (MSA) değerlendirildi. Tepe sistolik hız (TSH), end-diastolik hız (EDH), ortalama hız (OH), pulsatilite indeksi (Pİ) ve rezistif indeks (Rİ) değerleri kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında ortalama doğum haftası ve doğum ağırlığı yönünden anlamlı fark yoktu (sırasıyla, $p=0,69$, $p=0,91$). Oftalmik arter için TSH, EDH, OH, Pİ ve Rİ değerleri grup 1'de sırası ile $45,35\pm 14,25$ cm/s, $7,83\pm 4,14$ cm/s, $19,00\pm 4,35$ cm/s, $0,64\pm 0,13$ ve $0,83\pm 0,07$ iken; grup 2'de sırası ile $37,40\pm 5,02$ cm/s, $9,70\pm 1,49$ cm/s, $18,68\pm 3,38$ cm/s, $0,48\pm 0,06$ ve $0,71\pm 0,11$ idi. İki grup arasında OA'da TSH ($p=0,034$), Pİ ($p<0,001$) ve Rİ ($p<0,001$) değerleri yönünden anlamlı farklılık mevcuttu. Median serebral arter için TSH, EDH, OH, Pİ ve Rİ değerleri grup 1'de sırası ile $62,60\pm 13,46$ cm/s, $13,43\pm 4,30$ cm/s, $31,91\pm 7,22$ cm/s, $0,58\pm 0,12$ ve $0,77\pm 0,07$ iken; grup 2'de $68,70\pm 20,41$, $19,60\pm 8,36$, $38,40\pm 13,59$, $0,51\pm 0,08$ ve $0,71\pm 0,06$ idi. İki grup arasında MSA'da EDH ($p=0,008$) ve Rİ ($0,028$) yönünden anlamlı farklılık mevcuttu.

Sonuç: Plus hastalık eşliğinde Zon 2 evre 3 ROP olan prematüre olgularda, ROP ve/veya plus bulgusu olmayan prematüre olgulara göre oküler ve serebral kan akım değerlerinde anlamlı değişimler gözlenmektedir. Plus bulgusu varlığı bu bulgunun ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oküler kan akımı, Plus, Prematüre retinopatisi, Serebral kan akımı.

ABSTRACT

Purpose: To compare ocular and cerebral blood flow parameters between infants who had retinopathy of prematurity (ROP) with plus disease and infants who did not have any sign of ROP and plus disease.

Materials and Methods: A total of 33 cases were studied. Group 1 included 23 infants who had Zon 2 stage 3 ROP with plus disease, group 2 included 10 infants who did not have ROP and/or plus disease. Ophthalmic artery (OA) and median cerebral artery (MCA) were evaluated during measurements. Peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), mean velocity (MV), pulsatility index (PI) and resistivity index (RI) were recorded.

Results: Gestational age and birth weight did not significantly differ between the groups ($p=0.69$, $p=0.91$, respectively). For OA; PSV, EDV, MV, PI and RI values were 45.35 ± 14.25 cm/s, 7.83 ± 4.14 cm/s, 19.00 ± 4.35 cm/s, 0.64 ± 0.13 and 0.83 ± 0.07 in group 1, 37.40 ± 5.02 cm/s, 9.70 ± 1.49 cm/s, 18.68 ± 3.38 cm/s, 0.48 ± 0.06 and 0.71 ± 0.11 in group 2, respectively. TSH ($p=0.034$), Pİ ($p<0.001$) and Rİ ($p<0.001$) in OA did significantly differ between the groups. For MCA; PSV, EDV, MV, PI and RI values were 62.60 ± 13.46 cm/s, 13.43 ± 4.30 cm/s, 31.91 ± 7.22 cm/s, 0.58 ± 0.12 and 0.77 ± 0.07 in group 1, 68.70 ± 20.41 , 19.60 ± 8.36 , 38.40 ± 13.59 , 0.51 ± 0.08 and 0.71 ± 0.06 in group 2, respectively. EDV ($p=0.008$) and RI ($p=0.028$) in MCA did significantly differ between the groups.

1- Uz. Dr., Trabzon Fatih Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Trabzon, Türkiye

2- Uz. Dr., Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

3- Uz. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan, Çorum, Türkiye

Geliş Tarihi - Received: 03.07.2018

Kabul Tarihi - Accepted: 31.10.2018

Ret-Vit 2019; 28: 234-238

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Murat GÜNAY

Trabzon Fatih Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Trabzon, Türkiye

Phone: +90 216 391 0680

E-mail: drmurat301@yahoo.com.tr

Conclusion: There were significant changes of ocular and cerebral blood flow parameters between premature infants with Zon 2 stage 3 ROP with plus disease and premature infants who did not have ROP and/or plus disease.

Key Words: Ocular blood flow, Plus, Retinopathy of prematurity, Cerebral blood flow.

GİRİŞ

Prematüre Retinopatisi (ROP); erken doğan yenidoğanları etkileyen, damar gelişimi sırasında ortaya çıkan çocukluk çağı vasküler proliferatif bir retina hastalığıdır.¹ Hastalığın tedavisinde endikasyon kriterleri çok merkezli bir çalışma olan ETROP (Early Treatment for Retinopathy of Prematurity) çalışmasında güncellenmiştir. Bu çalışmada, yüksek riskli eşik öncesi ROP (Tip 1 ROP) hastalığına ulaşmış bebeklerin tedavi gerekliliği vurgulanmıştır. Tip 1 ROP ise şu şekilde tarif edilmiştir; Zon 1’de artı hastalığın bulunduğu herhangi bir evre veya artı hastalığın eşlik etmediği evre 3 ROP, Zon 2’de artı hastalıkla birlikte olan evre 2 ROP veya 3 ROP.^{2,3} Tedavide avasküler retinan lazer ablasyonu günümüzde standart tedavi yöntemi olarak belirlenmiştir.⁴

Renkli Doppler görüntüleme yardımı ile gerçekleştirilen oküler kan akım (OKA) analizi, uygulaması kolay ve non invaziv bir teknik olarak çeşitli retina patolojilerinde uygulanmıştır.^{5,6} Oküler kan akım ölçümlerinde genellikle oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA) ve posterior silyer arter (PSA) kan akım hızları değerlendirilmiştir.^{7,8} Prematüre retinopatisinde OKA analiz bulguları çeşitli çalışmalarda sunulmuştur. Bu çalışmaların çoğunda ROP mevcudiyeti ve yüksek kan akım hızları arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir.⁹⁻¹⁵ Ayrıca çeşitli yenidoğan hastalıklarında serebral kan akım (SKA) ölçümleri yapılmış olup, bu ölçümlerde temel olarak median serebral arter (MSA) kan akım hızları değerlendirilmiştir.^{16,17}

Bu çalışmamızda, klinikte takip altında olan ROP olgularında OKA ve SKA ölçümleri gerçekleştirilmiş olup, Zon 2 evre 3 ROP ve plus bulgusu olan prematüre olgular ile ROP ve/veya plus hastalık mevcut olmayan prematüre olguların kan akım değerleri karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik kurul izninin alınmasını takiben toplam 33 olgu prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm olgular Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takipli idi. Çalışmada iki grup oluşturuldu; Grup 1’de Tip 1 ROP gelişen 23 olgu, Grup 2’de ise ROP ve/veya plus hastalık göstergesi olmayan 10 olgu mevcuttu. Tip 1 ROP olan olguların hepsinde Zon 2 evre 3 ROP tespit edilmişti. Çalışma Helsinki deklarasyon kriterlerine uygun olarak yürütüldü. Hasta dosyalarında demografik ve klinik özellikler not edildi.

Prematüre retinopatisi tarama ve takip muayeneleri güncel

protokollere göre gerçekleştirildi.¹⁸ Pupillalar muayeneden yarım saat önce beş dakika ara ile üç kez % 0.5 Tropikamid (Tropamid Forte; Bilim; Türkiye) ve % 2.5’ luk Fenilefrin HCl (Mydfrin; Alcon; USA) damlatılarak dilate edildi. Muayeneler binoküler indirekt oftalmoskop yardımı ile 28 dioptrilik lens kullanarak gerçekleştirildi. Hastalığın bulunduğu zon ve evre International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) standartlarına uygun olarak belirtildi.¹⁹

Kan akım parametrelerine etkisi olabileceği düşünülen, konjenital kalp hastalığı, herhangi bir cerrahi girişim, antikoagulan, antiplatelet tedaviler, kan transfüzyonu, sepsis ve PR haricinde oküler patoloji öyküsü olan olgular çalışma dışında bırakıldı.

KAN AKIM ÖLÇÜMLERİ

Kan akım ölçümleri pulse wave Doppler ultrason cihazı ile (Philips En Visor C, Amsterdam, The Netherlands) 12-MHz prob kullanılarak gerçekleştirildi. Oküler kan akım ölçümleri OA’da, serebral kan akım ölçümleri ise MSA’da değerlendirildi. Bebeği sakinleştirme amacı ile ölçümler sırasında oral dekstroz solüsyon kullanıldı. Diürenal varyasyona engel olması amacı ile kan akım ölçümleri günün aynı saatlerinde yapıldı (saat 14.00 ve 15.00 arası).

Oküler ve serebral kan akım ölçümleri literatüre uygun olarak gerçekleştirildi. Gözler kapalı durumda iken göz kapakları dış yüzeyine jel uygulandı. Ultrason probu göz üzerine fazla basınç uygulamadan nazikçe yerleştirildi. Optik sinir lokalize edildikten sonra aynı horizontal planda ve optik sinirin hafifçe üzerinde, orbita posterior ve nazaline doğru seyreden OA tespit edilerek ölçümler alındı.²⁰ Median serebral arter kan akım ölçümleri anterolateral fontanelden gerçekleştirildi. Ultrason probu kulak ve eksternal auditor meatus üzerinde, zigomatik ark posteriorunda horizontal planda tutularak MSA tespit edilerek ölçümler alındı.²¹

Kan akım ölçümleri her olguda ardı ardına 3 kez ölçüldü. Ölçümler sonunda herhangi bir tutarsızlık gözleendiğinde, birbiri ile uyumlu en az 3 ölçüm alınana kadar prosedüre devam edildi. Kan akım ölçümlerinde OA ve MSA’ya ait tepe sistolik hız (TSH), end-diastolik hız (EDH), ortalama hız (OH), pulsatile indeksi (PI) ve rezistivite indeksi (RI) değerleri kaydedildi. Ayrıca ölçümler esnasında olgulara ait kalp atım hızı (KAH) ve oksijen saturasyonu (SaO₂) değerleri kaydedildi.

İstatistiksel analizde IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05’ten küçük olması şartı arandı.

BULGULAR

Grup 1'de 14 erkek (% 60,9), 9 kız (% 39,1), grup 2'de 6 erkek (% 60), 4 kız (% 40) olgu mevcuttu. Grup 1'de ortalama doğum haftası (DH) ve doğum ağırlığı (DA) değerleri sırası ile 27,96±2,31 hafta ve 1168,31±449,73 gr idi. Grup 2'de ortalama DH ve DA değerleri sırası ile 28,30±2,21 hafta ve 1188,51±430,56 gr idi. İki grup arasında DH (p=0,69) ve DA (p=0,91) değerleri yönünden anlamlı fark yoktu. Ölçümler esnasında alınan ortalama kalp atım hızı (KAH) ve oksijen saturasyon (SaO₂) değerleri Grup 1'de sırası ile, 144,18±12,52 ve 96,87±2,96; Grup 2'de sırası ile, 138,60±9,89 ve 97,50±1,08 idi. KAH (p=0,18) ve SaO₂ (p=0,96) değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Oftalmik arter için TSH (p=0,034), Pİ (p<0,001) ve Rİ (p<0,001) değerleri grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Oftalmik arter kan akım değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Median serebral arter için EDH grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,008). Ayrıca MSA'dan elde edilen Rİ değeri grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek idi (p=0,028). Median serebral arterden elde edilen kan akım değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda Zon 2 Evre 3 ROP ve plus hastalık gelişen prematüre olgularda, herhangi bir ROP ve/veya plus bulgusu olmayan prematüre olgulara kıyasla OA'da anlamlı derecede yüksek TSH, Pİ ve Rİ değerleri bulundu. Ayrıca yapılan SKA analizinde MSA'da, grup 1'deki olgularda grup 2'deki olgulara kıyasla anlamlı derecede düşük EDH ve yüksek Rİ değerleri bulundu. Bu bulgulara dayanarak plus eşliğinde Zon 2 evre 3 ROP gelişen prematüre bebeklerde hem OKA hem de SKA değerlerinde ROP gelişmeyen prematürelere kıyasla anlamlı derecede bir değişimin gözlemlendiği söylenebilir.

Prematüre retinopatisi ve OKA arasındaki ilişki literatürde çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Holland ve ark.⁹ yaptıkları çalışmada 3 grup oluşturarak SRA'da kan akım analizi yapmışlardır. Plus bulgusu olmayan ROP olgularında, ROP bulgusu olmayan ve ROP ile birlikte plus bulgusu olan olgulara kıyasla anlamlı olmamakla birlikte yüksek TSH değerleri bulmuşlardır. Neely ve ark.¹¹ plus bulgusu olan ve olmayan ROP olgularının OKA değerlerini karşılaştırmış ancak bu değerler arasında anlamlı bir fark gösterememişlerdir. Baerts ve ark.²² da yaptıkları çalışmada ROP gelişimi ile OA kan akım değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır.

Literatürdeki diğer çalışmalarda ROP ve kan akım değerleri

Tablo 1. Oftalmik arter kan akım değerleri.

	Grup 1	Grup 2	P
TSH (cm/sn)	45,35±14,25	37,40±5,02	0,034*
EDH (cm/sn)	7,83±4,14	9,70±1,49	0,066
OH (cm/sn)	19,00±4,35	18,68±3,38	0,521
Pİ	0,64±0,13	0,48±0,06	p<0,001**
Rİ	0,83±0,07	0,71±0,11	p<0,001*

*Mann-Whitney U test, **Student t test, p<0,05

TSH: tepe sistolik hız, EDH: end-diyastolik hız, OH: ortalama hız, Pİ: pulsatilite indeksi, Rİ: rezistivite indeksi

Tablo 2. Median serebral arter kan akım değerleri.

	Grup 1	Grup 2	P
TSH (cm/sn)	62,60±13,46	68,70±20,41	0,754
EDH (cm/sn)	13,43±4,30	19,60±8,36	0,008*
OH (cm/sn)	31,91±7,22	38,40±13,59	0,530
Pİ	0,58±0,12	0,51±0,08	0,052
Rİ	0,77±0,07	0,71±0,06	0,028*

*Student t test, p<0,05

TSH: tepe sistolik hız, EDH: end-diyastolik hız, OH: ortalama hız, Pİ: pulsatilite indeksi, Rİ: rezistivite indeksi

arasında anlamlı ilişki ortaya konmuştur. Niwald ve ark.¹⁰ yaptıkları çalışmada evre 3 ROP ve beraberinde plus bulgusu olan prematürelere, evre 1 ROP olan ve ROP olmayan prematürelere kıyasla OA ve SRA'da anlamlı derecede yüksek kan akım değerleri göstermişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada plus bulgusu olmayan evre 2 ve 3 ROP olgularda, OA'daki Rİ değerleri diğer gruplardaki olgulara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hartenstein ve ark.'nın¹² çalışmasında ROP gelişiminin SRA'daki yüksek TSH değerleri ile ilişkisi ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızda evre 3 ROP ve plus olan olgularda, OA'daki TSH, Pİ ve Rİ değerleri, ROP bulgusu olmayan olguların değerlerine göre anlamlı derecede yüksek idi.

Pulse wave Doppler analizi akımı bir noktada incelemekte, akımın dalga formunu oluşturmakta ve akım hızı ve indekslerin hesaplanmasını sağlamaktadır.²³ Kan akım ölçümlerinden elde edilen Rİ ve Pİ'nin her ikisi de akımın direnci konusunda fikir vermektedir. Yapılan çalışmalarda kan akım hızları ile Rİ ve Pİ arasında genellikle ters bir orantı gösterilmiştir.²⁴ Düşük kan akım hızlarının ölçüldüğü patolojilerde yüksek seviyede vasküler rezistans görüldüğü bildirilmiştir.²⁵ Çalışmamızda yaptığımız OKA analizinde hem yüksek TSH değerleri hem de buna eşlik eden yüksek Rİ ve Pİ değerleri gözlemledik. Bu bulguya neden olan en önemli etmenin plus bulgusu olduğu kanaatindeyiz. Plus oluşmasında en önemli etken olan anormal şant damarlarının giderek artan oranda ortaya çıkmasının, OKA hızında artışa ve beraberinde vasküler bir direnç oluşmasına zemin hazırladığını düşünmekteyiz. Yapılan çalışmalarda, tedavi gerekliliği olan ROP olgularında, intravitreal tedaviyi takiben plus bulgusu kaybolduğunda, OKA hızlarında belirgin düşüş rapor edilmiştir.¹⁵ Herhangi bir evre ROP ve plus bulgusu olmayan olgu grubunun dahil edileceği başka çalışmalarda, bulgularımız daha güvenli şekilde yorumlanabilecektir.

Farklı çalışmalarda prematüre olgularda MSA'da kan akım hızları ölçülerek SKA analizi gerçekleştirilmiştir.^{26,27} Ancak ROP ile SKA arasındaki ilişki ile ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir araştırmada intravitreal bevacizumab uygulanan ROP olgularında, tedavi sonrası SKA'da belirgin düşüş gözlenmiştir.¹³ Çalışmamızda MSA'da elde edilen EDH değerleri grup 1'de grup 2'ye oranla anlamlı derecede düşüktü. Zon 2 evre 3 ROP ve plus olan prematüre bebeklerde SKA değerleri belirgin olarak düşük olup, artmış Rİ değerleri de duruma eşlik etmekte idi. Bu bulgunun, daha fazla olgu serileri ile yapılacak prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak plus hastalık eşliğinde Zon 2 evre 3 ROP olan prematüre olgularda, ROP ve/veya plus bulgusu olmayan prematüre olgulara göre OKA ve SKA değerlerinde anlamlı değişimler gözlenmektedir. Bu farklılığı yaratan ana nedenin plus hastalığının olması yüksek olasılıklı olup, bu bulgu ROP muayenelerinde hastalığın değerlendirmesinde kullanılabilir.

KAYNAKLAR / REFERENCES

1. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev.* 2008;84:83-8.
2. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1684-94.
3. Cebeci Z, Kır N. Prematüre Retinopatisinde Evreleme ve Klinik Seyir. *Ret-Vit* 2012;20:Özel Sayı:95-101.
4. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013;382:1445-57
5. Grudzińska E, Modrzejewska M. Modern Diagnostic Techniques for the Assessment of Ocular Blood Flow in Myopia: Current State of Knowledge. *J Ophthalmol.* 2018 Jan 21;2018:4694789.
6. Rodrigo F, Ruiz-Moreno JM, García JB, et al. Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation and plasmatic biomarkers of vascular risk in age-related macular degeneration: A pilot study. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66:89-93.
7. Ma F, Su J, Shang Q, et al. Changes in Ocular Hemodynamics after Carotid Artery Angioplasty and Stenting (CAAS) in Patients with Different Severity of Ocular Ischemic Syndrome. *Curr Eye Res.* 2018;43:266-72.
8. Eibenberger K, Schmetterer L, Rezar-Dreindl S, et al. Effects of Intravitreal Dexamethasone Implants on Retinal Oxygen Saturation, Vessel Diameter, and Retrobulbar Blood Flow Velocity in ME Secondary to RVO. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:5022-29.
9. Holland DR, Saunders RA, Kagemann LE, et al. Color doppler imaging of the central retinal artery in premature infants undergoing examination for retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 1999;3:194-8.
10. Niwald A, Gralek M. Evaluation of blood flow in the ophthalmic artery and central retinal artery in children with retinopathy of prematurity. *Klin Oczna.* 2006;108:32-5.
11. Neely D, Harris A, Hynes E, et al. Longitudinal assessment of plus disease in retinopathy of prematurity using color Doppler imaging. *J AAPOS.* 2009;13:509-11.
12. Hartenstein S, Müller B, Metze B, et al. Blood flow assessed by color Doppler imaging in retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2015;35:745-7.
13. Gunay M, Tuten A, Sancak S, et al. Effect of Single Intravitreal Bevacizumab on Ophthalmic and Middle Cerebral Arterial Blood Flow in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmic Res.* 2016;55:165-71.
14. Ozcan PY, Dogan F, Sonmez K, et al. Assessment of orbital blood flow velocities in retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol.* 2017;37:795-99.
15. Sukgen EA, Söker G, Koçluk Y, et al. Effect of intravitreal aflibercept on central retinal arterial blood flow in type 1 retinopathy of prematurity. *Eur J Ophthalmol.* 2017 Feb 8:0. doi: 10.5301/ejo.5000938.
16. Pezzati M, Dani C, Biadaoli R, et al. Early postnatal doppler assessment of cerebral blood flow velocity in healthy preterm and term infants. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:745-52.

17. Seri I, Abbasi S, Wood DC, et al. Regional hemodynamic effects of dopamine in the sick preterm neonate. *J Pediatr.* 1998;133:728-34.
18. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists: Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2013;131:189–95.
19. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-9.
20. Cekiç O, Bardak Y, Yeşildağ A. Color Doppler imaging of ocular blood flow after combined photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in age-related macular degeneration. *Curr Eye Res.* 2011;36:149-53.
21. Kolsuz LD, Topcuoglu S, Gursoy T, et al. Amplitude-integrated electroencephalographic activity and middle cerebral artery Doppler flow measurements in preterm small for gestational age infants. *J Child Neurol.* 2015;30:412-6.
22. Baerts W, Wildervanck de Blécourt-Devilee M, Sauer PJ. Ambient light, ophthalmic artery blood flow velocities and retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 1993;82:719-22.
23. Wang Z, Yang Y, Yuan LJ, et al. Noninvasive method for measuring local pulse wave velocity by dual pulse wave Doppler: in vitro and in vivo studies. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120482. doi: 10.1371/journal.pone.0120482.
24. Kimyon S, Mete A, Mete A, et al. Doppler ultrasonographic measurement of short-term effects of valsalva maneuver on retrobulbar blood flow. *J Clin Ultrasound.* 2017;45:551-5.
25. Karami M, Janghorbani M, Dehghani A, et al. Orbital Doppler evaluation of blood flow velocities in patients with diabetic retinopathy. *Rev Diabet Stud.* 2012;9:104-11.
26. Kehrer M, Goelz R, Krägeloh-Mann I, et al. Measurement of volume of cerebral blood flow in healthy preterm and term neonates with ultrasound. *Lancet.* 2002;360:1749-50.
27. Romagnoli C, Giannantonio C, De Carolis MP, et al. Neonatal color Doppler US study: normal values of cerebral blood flow velocities in preterm infants in the first month of life. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32:321-31.